

Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie: Pierwotne niedobory odporności (PNO), określane aktualnie jako wrodzone błędy odporności (ang. inborn errors of immunity, IEI) to heterogenna grupa chorób o podłożu genetycznym. Poszczególne jednostki chorobowe wchodzące w skład tej grupy występują rzadko, jednak zdecydowanie częściej niż pierwotnie sądzono. Wszystkie przypadki PNO jako całość stanowią istotny problem zdrowotny. W chwili obecnej scharakteryzowano ponad 400 PNO, wynikających z defektu jednego lub kilku elementów układu odpornościowego. Postęp jaki dokonał się w ich rozpoznawaniu i klasyfikacji przyczynił się także do ich lepszej charakterystyki. Klinicznie PNO różnią się ciężkością przebiegu, ale zwykle cechują je nawracające lub przewlekłe infekcje. Alergia, choroby autoimmunologiczne i autozapalne, brak prawidłowego rozwoju fizycznego czy zwiększona podatność na określone nowotwory mogą również stanowić objawy wiodące u pacjenta z PNO, a nawet być pierwszą manifestacją choroby lub jej komplikacją. Zaburzenia regulacji immunologicznej, rozumiane jako zaburzenia funkcji kontroli molekularnej procesów zachodzących w układzie odpornościowym, wydają się obecnie tak samo ważne w definiowaniu PNO jak zwiększona podatność na infekcje.

Cel: Głównym celem niniejszego cyklu prac oraz rozprawy doktorskiej było zwrócenie uwagi na inne niż infekcyjne objawy towarzyszące PNO, ze szczególnym uwzględnieniem chorób alergicznych i autoimmunologicznych a także na trudności diagnostyczne w zakresie ich rozpoznawania. Cele szczegółowe to: (1) ocena występowania swoistych przeciwciał IgE (sIgE) u pacjentów z PNO poniżej 18. roku życia oraz ich korelacja z danymi klinicznymi, (2) ocena występowania autoprzeciwciał w populacji pacjentów pediatrycznych z PNO, (3) omówienie wyzwań diagnostycznych u pacjentów z PNO ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń regulacji immunologicznej na bazie istniejącej literatury.

Materialy i metody: Grupę badaną we wszystkich analizach stanowili pacjenci ze zdiagnozowanymi PNO w wieku 1-17 lat, będący pacjentami Oddziału Immunologii Klinicznej i Pediatrii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu w okresie od lipca 2020 do lutego 2021 roku. Grupa badana, wśród której oceniano występowanie sIgE, liczyła 72 osoby (publikacja nr 1). Od badanych pobierano próbki krwi, w których oceniano takie parametry jak stężenie sIgE, IgE całkowitego i IgG, eozynofilię krwi obwodowej. sIgE oznaczano za pomocą metody immunoenzymatycznej – testu Polycheck (Biocheck GmbH, Münster, Germany), zgodnie z instrukcją producenta. Punkt odcięcia,

powyżej którego stężenie sIgE uznano za podwyższone wynosił 0.35 kU/L. Dane laboratoryjne analizowano w oparciu o dostępne dane kliniczne, uzyskane na podstawie medycznej dokumentacji pacjentów oraz autorskiego kwestionariusza. W publikacji nr 2 grupa badana składała się z 58 osób. Grupę kontrolną stanowiły dopasowane wiekowo osoby immunokompetentne (n=14). W pobranych próbkach krwi za pomocą ilościowej metody immunoenzymatycznej (Polycheck) wykrywano autoprzeciwciała w klasie IgG przeciwko 17 autoantygenom, a otrzymane wyniki korelowano ze stężeniem głównych klas immunoglobulin oraz podklas IgG, a także parametrów morfologii krwi takich jak stężenie hemoglobiny, liczba leukocytów oraz płytek krwi. Za punkt odcięcia, powyżej którego stężenie autoprzeciwciał uznano za pozytywne przyjęto ≥ 0.80 kU/L. Zebrane wyniki laboratoryjne analizowano w odniesieniu do zebranych danych klinicznych oraz dokumentacji medycznej pacjentów.

W publikacji nr 3 dokonano analizy istniejącej literatury poruszającej temat metod diagnostycznych oraz towarzyszącym im wyzwaniom u pacjentów z PNO w kontekście chorób alergicznych, autoimmunologicznych, nienowotworowej limfoproliferacji oraz chorób nowotworowych.

Wyniki: Podwyższone sIgE stwierdzono u 50% pacjentów w grupie badanej, co korelowało z występowaniem klinicznych objawów alergii ($p < 0.0001$). W czasie trwania badania, u 61.1% pacjentów obserwowano objawy alergii, z czego u 77.27% stwierdzono podwyższone stężenie co najmniej jednego sIgE. Stężenie całkowitego IgE było podwyższone u 18.06% pacjentów w grupie badanej i statystycznie również korelowało z objawami klinicznymi alergii ($p=0.004$). W grupie pacjentów otrzymujących leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin nie obserwowano podwyższonych stężeń całkowitego IgE. Na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów uzyskano informacje o zdiagnozowanych wcześniej chorobach alergicznych takich jak: astma oskrzelowa u 18.06% pacjentów, alergiczny nieżyt nosa u 20.84%, alergia pokarmowa u 23.61%, atopowe zapalenie skóry u 25%. Autoprzeciwciała przeciwko co najmniej jednemu autoantygenowi stwierdzono we krwi 24.14% pacjentów w grupie badanej. Najczęściej wykrywanymi autoprzeciwciałami były przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), które obecne były u 13.8% pacjentów w grupie badanej. Statystycznie częściej stwierdzano je u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób autoimmunologicznych ($p=0.04$). Spośród czterech pacjentów w grupie badanej, u których wykryto podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko deamidowanemu peptydowi gliadyny (anty-DGP), u dwóch postawiono po raz pierwszy rozpoznanie choroby trzewnej. Na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono różnic

istotnych statystycznie w zakresie występowania autoprzeciwciał pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Wnioski: Wykazano, że częstość występowania chorób alergicznych w populacji pediatrycznej z PNO jest wysoka. Stężenie sIgE oraz całkowitego IgE mogą być wiarygodnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z IEL. Stężenie całkowitego IgE nie jest przydatnym markerem w diagnostyce alergii u pacjentów otrzymujących substytucyjne leczenie immunoglobulinami. Pacjenci z PNO powinni być uważnie monitorowani pod kątem ryzyka alergii i autoimmunizacji. Populacja pediatryczna z PNO wymaga szczegółowej oceny statusu immunologicznego, ponieważ autoimmunizacja często rozwija się we wczesnym okresie życia. Wybrane autoprzeciwciała (tj. anty-tTG, anty-DGP) mogą być przydatne w badaniach przesiewowych wśród pacjentów z PNO. Ich powszechna ocena pomogłaby uniknąć opóźnienia rozpoznania choroby. Zasadne jest przeprowadzenie analizy opłacalności z uwzględnieniem czynników ryzyka i nasilenia choroby. Wczesna i trafna diagnoza może zapewnić podjęcie leczenia, zanim dojdzie do poważnych uszkodzeń narządów.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Primary immunodeficiency disorders (PIDs), now known as inborn errors of immunity (IEI), are a heterogeneous group of diseases with a genetic background. If most PID are individually rare, they are collectively more common than generally thought. All cases of PID as a whole represent a significant health problem. Today, more than 400 PID have been characterized, resulting from a defect in one or more components of the immune system. The progress that has been made in the recognition and classification of PIDs has also contributed to their better characteristics. Clinically, PIDs vary in severity, but are usually characterized by recurrent or chronic infections. Allergy, autoimmune and autoinflammatory diseases, disturbances of physical development or increased susceptibility to nonmalignant lymphoproliferative and specific malignant manifestations may also be leading symptoms in a patient with PID, and may even be the first manifestation of the disease or its complication. Disturbances of immune regulation, understood as a breakdown or malfunction of molecular control of immune system processes, now seem to be as important in defining IEI as increased susceptibility to infections.

Aim: The main purpose of this series of publications and the doctoral dissertation was to draw attention to other than infectious symptoms accompanying PID, with particular emphasis on allergic and autoimmune diseases, as well as diagnostic difficulties in their diagnosis. Specific goals are: (1) assessment of the prevalence of specific IgE (sIgE) in PID patients under 18 years of age and their correlation with clinical data; (2) assessment of autoantibodies in paediatric population with primary immunodeficiencies; (3) discussion of diagnostic challenges in patients with PID with particular emphasis on immune dysregulation based on the existing literature.

Materials and methods: The study group in all analyses consisted of patients diagnosed with PID aged 1-17 years, who were patients of the Clinical Immunology and Pediatric Ward of the J. Gromkowski Provincial Hospital in Wrocław from July 2020 to February 2021. The study group, among which the occurrence of sIgE was assessed, consisted of 72 people (publication no. 1). A blood samples were collected from the subjects and such parameters as sIgE, total IgE and IgG levels and peripheral blood eosinophilia were assessed. sIgE were measured by quantitative enzyme immunoassay—the Polycheck[®] test (Biocheck GmbH, Münster, Germany), according to the manufacturer's instructions. The threshold for a positive result for sIgE, which was indicative of sensitization, was ≥ 0.35 kUa/L. Laboratory data were analyzed in the context of available clinical data obtained from the patients' medical records and

a proprietary questionnaire. In the publication no. 2, the study group consisted of 58 people. Age-matched immunocompetent individuals constituted the control group (n=14). Autoantibodies were measured by means of a quantitative enzyme immunoassay – the Polycheck ® test (Biocheck GmbH, Munster, Germany). In the collected blood samples, IgG autoantibodies against 17 autoantigens were detected and the obtained results were correlated with the concentration of the main immunoglobulin classes and IgG subclasses, as well as blood count parameters such as haemoglobin level, the number of white blood cells and platelets. The threshold for a positive result was ≥ 0.80 kU/L. The collected laboratory results were analyzed in relation to the collected clinical data and medical records of the patients.

Publication no. 3 analyzed the existing literature in terms of diagnostic methods and the accompanying challenges in patients with PID in the context of allergic, autoimmune, non-malignant lymphoproliferative and malignant manifestations.

Results: Serum sIgE was detected in the blood of 50% of the patients in the study group, which significantly correlated ($p < 0.0001$) with clinical symptoms of allergy. During the period of the study, 61.1% of the patients showed symptoms of allergy, with 77.27% of them having tested positive for sIgE. The total IgE level was elevated in 18.06% of the patients and correlated with clinical symptoms of allergy ($p = 0.004$). An elevated total IgE level was not observed in children receiving immunoglobulin replacement therapy (IRT). Based on the patients' medical records, information about previously diagnosed allergic diseases was confirmed, asthma was previously diagnosed in 18.06% of patients, allergic rhinitis in 20.84%, food allergy in 23.61%, atopic dermatitis in 25%. Autoantibodies against one or more antigens were detected in the sera of 24.14% (n=14) subjects in the study group. The most frequent were anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies (n=8; 13.8%). Anti-TPO antibody levels were elevated more often in PID patients with a positive family history of autoimmune diseases ($p=0.04$). Four patients in the study group had elevated levels of antibodies against deamidated gliadin peptide (anti-DGP), two of them were diagnosed with celiac disease for the first time. There was no statistically significant difference between the study and the control group in terms of the autoantibodies prevalence.

Conclusions: The conducted studies revealed that the prevalence of allergic diseases in the pediatric population with PID is high. The study showed that serum sIgE and total IgE might be a plausible diagnostic tool for these patients. However, for patients with IRT, the assessment of total IgE is not useful in the diagnostics of allergy. PID patients should be carefully monitored with regard to their risk of allergy and autoimmunity. The pediatric population with PID requires a detailed assessment of immune status, as autoimmunity often develops at an early

age. Selected autoantibodies (i.e. anti-tTG, anti-DGP) may be useful for the screening of PID patients. Their widespread assessment would help avoid a delay in diagnosis. Cost-effectiveness analysis should be considered along with the risk factors and severity of the disease. Early and proper diagnosis can provide the initiation of treatment before serious organ damage occurs.

